

© Fatma Çelik,  
© İpek Saadet Edipoğlu

## Yoğun Bakım Hastalarında Erken Enteral İmmünonütrisyon Uygulamasının Enflamatuvar Yanıtta Etkisi

### The Effect of Early Enteral Immunonutrition to Inflammatory Response for Intensive Care Patients

Geliş Tarihi/Received : 13.08.2018  
Kabul Tarihi/Accepted : 21.09.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Yoğun Bakım Derneği  
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.

Fatma Çelik,  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

İpek Saadet Edipoğlu  
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji  
ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

İpek Saadet Edipoğlu (✉),  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

E-posta : dripeks@yahoo.com

Tel. : +90 553 591 52 57

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-3510-5991

**ÖZ Amaç:** Erken enteral immünonütrisyon, sitokinlere bağlı oluşan stres yanıtta değişiklikler oluşturarak, sistemik enflamatuvar yanıtta, sepsise doğru gelişen dinamik süreçte optimal bir enflamatuvar ve immün yanıt oluşturup, sağkalımı arttırmada etkilidir. Çalışmamızda, kritik hastalarda standart ve glutamin içeren ürünlerin erken ve geç enteral beslenme rejiminde enflamatuvar yanıtta etkilerini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Ventilator desteği gereksinimi olan 30-60 yaş arası, 40 hasta randomize edilip dört gruba ayrıldı. Grup SE; standart erken enteral, SG; standart geç enteral IE; erken enteral immünonütrisyon, İG; geç enteral immünonütrisyon grubu olarak belirlendi. Erken enteral gruplara 24 saat içinde nütrisyon başlanırken, geç gruplara 72 saat sonra başlandı. Hasta yatışlarının 1., 5. ve 7. günlerinde, prealbümin, albümin, CRP, IL-6, IL-10, APACHE II skorları ve mortalite oranları değerlendirildi.

**Bulgular:** Grupların demografik özellikleri ve günlük kalori alımları arasında fark bulunmadı. SE grubunda, prealbümin değerlerinde azalma saptandı ( $p<0,05$ ). CRP değerlendirildiğinde, IE ile İG gruplarında, SG grubuna göre azalma saptanmasına rağmen, SE grubuna göre fark olmadığı görüldü. Bununla birlikte SE grubunda ise 5. ve 7. günlerde artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). IL-6 düzeyleri açısından, IE, SE ve İG gruplarının SG'ye göre 5. ve 7. günlerde anlamlı düzeyde azalma gösterdiği saptandı. IE grubunda ayrıca, 7. günde İG ve SE gruplarından daha düşük IL-6 değerleri tespit edildi ( $p<0,05$ ). IL-10 düzeylerinin İG grubunda, 5. ve 7. günlerde arttığı saptandı ve yine İG grubunda SG'ye göre, APACHE II skorlarında 5. günde artma saptandı. Mortalite oranları açısından fark saptanmadı.

**Sonuç:** Yoğun bakım hastalarında glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon uygulamasının, biyokimyasal parametreleri ve mortaliteyi etkilememesine rağmen sistemik enflamatuvar yanıtı belirgin derecede baskıladığı kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Glutamin, erken enteral nütrisyon, immünonütrisyon

**ABSTRACT Objective:** Early enteral immunonutrition affects cytokine-dependent stress response, providing an optimal inflammatory and immune response in the dynamic process of SIRS through sepsis. In our study, we examined the inflammatory response of standard and glutamine products in the early and late nutrition regimen.

**Materials and Methods:** Forty patients aged between 30 and 60 who needed ventilation support were randomly divided into 4 groups, namely standard early enteral (SE), standard late enteral (SG), early enteral immunonutrition (IE) and late enteral immunonutrition (IG). In early enteral nutrition groups, nutrition started within the first 24 hours of treatment and after 72 hours in the late groups. Prealbumin, albumin, CRP, IL-6, IL-10, APACHE II and mortality were calculated.

**Results:** There was no difference in terms of demographics. We found a decrease in the prealbumin level in the SE group ( $p<0.05$ ). There was a decrease in CRP levels in the IE and IG groups compared to SG group. There was an increase in SE group at 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> days ( $p<0.05$ ). In terms of IL-6 levels, we found a decrease in the IE, SE, IG groups compared to SG group. In the IE group, IL-6 level was decreased compared to IG and SE groups at the 7<sup>th</sup> day. IL-10 level in the IG group increased at 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> days. APACHE II scores at 5<sup>th</sup> day were higher in the IG group compared to SG group. There was no difference in terms of mortality.

**Conclusion:** It was concluded that glutamine-rich early enteral immunonutrition efficiently suppressed the systemic inflammatory response without affecting mortality and biochemical parameters.

**Keywords:** Glutamine, early enteral nutrition, immunonutrition

## Giriş

Yoğun bakım hastalarında nütrisyon desteği, günümüzde tedavinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Kritik hastalarda malnütrisyon, bağışıklık sisteminin baskılanmasına, enflamatuvar cevabın artmasına, organ fonksiyonlarının bozulmasına, yara iyileşmesinde gecikme ya da klinik sonucun kötüleşmesine neden olur. Kritik hastalarda endojen protein depolarının kaybı, kaslarda ve iç organlarda doku kitle kaybı ve immün yanıtta depresyon ile sonuçlanan, şiddetli bir protein yıkımı ile beraber ağır bir katabolizma bulunur. Tüm bu faktörlerin birlikte olması daha uzun süre mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresi ile sonuçlanır. Bununla birlikte sıklıkla septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan ve yoğun bakım hastalarında mortalitenin en önemli nedeni olan nozokomiyal enfeksiyonlara da yatkınlık riskinde artış da söz konusudur (1-3).

Nütrisyon, yoğun bakım ünitesindeki hastada zamanında ve doğru uygulandığında yaşam şansını arttırabilir (4). Enteral nütrisyon; fizyolojik bir yol olması, barsak fonksiyon ve bütünlüğünü koruması, enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarını desteklemesi, sistemik dolaşıma enterik patojen translokasyonunu engellemesi, daha az komplikasyonların görülmesi ve maliyetinin düşük olması gibi nedenlerle önerilmektedir (5-7). Nütrisyon desteğine erken başlanması, sitokinlere bağlı olarak oluşan stres yanıtta değişiklikler oluşturarak metabolik anormalliklerin boyutunu sınırlandırır ve kritik hastalığa bağlı doku yıkımını azaltır. Bu amaçla standart nütrisyon solüsyonlarının özel besin öğeleri ile zenginleştirilip kritik hastaların immün yanıtlarının arttırılması gündeme gelmiştir. İmmün ve enflamatuvar yanıtların düzenlenmesini içeren bu yaklaşım immünoütrisyon olarak bilinir (8,9). İmmünoütrisyondan beklediğimiz ilk amaç başlangıçtaki enflamatuvar yanıtı ve ilişkili olduğu doku hasarını azaltmak ve enfeksiyonları önlemektir. Diğer bir amaç ise gelişmiş olan enfeksiyonlarda iyileşme ve derlenmeyi sağlayabilecek optimal bir immün ve enflamatuvar yanıt oluşturabilmek, ile sağkalımı arttırmaktır (10). Bu amaçları sağlayabileceği düşünülen glutamin, arginin, nükleotid ve omega-3 yağ asitleri beslenme ürünlerine ilave edilmiştir.

Bu çalışmada amaç, kritik hastalarda standart ve glutamin içeren enteral beslenme ürünlerinin erken ve geç enteral beslenme rejiminde enflamatuvar yanıt etkileri, mortalite oranı, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skoru, prealbümin, albümin ve C-reaktif protein (CRP) serum düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Değerlendirme Komisyonu Başkanlığı'ndan Etik Kurul onayı alınarak, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde, bilgilendirilmiş yazılı onam formları doldurulan, ventilatör desteği gereksinimi olan, 30-60 yaş arası, 40 hasta dahil edildi. Anamnezinde, hepatik ve renal yetersizlik, hipertiroidizm olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Abdominal distansiyon, diyare, gastrik reflünün 1000 mL/gün'den fazla olması, hesaplanan bazal enerji ihtiyacının %75'ine ulaşamaması durumunda enteral nütrisyon sonlandırıldı. Beslenme dönemi sırasında sepsis gelişen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 6 kafa travması, 12 multitravma, 1 menenjit, 14 serebrovasküler hastalık, 7 postoperatif abdominal cerrahi geçirmiş hasta kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar yoğun bakıma alındıklarında demografik verileri kaydedilerek randomize olarak dört gruba ayrıldı:

- Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu (n=10)
- Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu (n=10)
- Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immünoütrisyon grubu (n=10)
- Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immünoütrisyon grubu (n=10)

Hastaların gereksinimi olan bazal kalori miktarı Harris-Benedict eşitliği ile hesaplandı. Tüm hastalara nazogastrik sonda takıldı. Erken enteral nütrisyon grubundaki hastalara ilk 24 saat içinde beslenme başlanmış olup, geç enteral nütrisyon grubu 72 saat sonra beslenmeye başlandı. Hastalar saat 08.00-24.00 saatleri arasında 16 saat enteral beslendikten sonra, saat 24.00-08.00 saatleri arasında 8 saat beslenmeleri kesildi (Tablo 1). T1, 1. gün, T5, 5. gün

|              | Standart (nutrison enerjisi) | Glutaminden zengin immünoütrisyon (impact glutamine)  |
|--------------|------------------------------|---|
| Protein      | %16                          | %23   |
| Karbonhidrat | %49                          | %52   |
| Yağ          | %35                          | %25   |
| kcal/ml      | 1,5 kcal/mL 500 mL=750 kcal  | 1,1 kcal/mL 500 mL=550 kcal   |
| Özel içerik  | -                            | Arjinin (6,9 g/500 mL), Omega 3 yağ asitleri (1,5 g/500 mL), RNA (0,5 g/500 mL), Lifler (7 g/500 mL), Glutamin (5 g/500 mL) |

ve T7, 7. gün olarak tanımlandı. Hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarının 1. 5. ve 7. günlerinde olmak üzere, 08.00-10.00 saatleri arasında alınan, 3 dönem 10 mL venöz kan örneklerinde, enflamatuvar yanıt etkilerini karşılaştırmak amacıyla IL-6, IL-10 ile prealbümin, albümin ve CRP serum düzeyleri değerlendirildi ve APACHE II skorları ve mortalite oranları hesaplandı.

### Biyokimyasal Analiz

İnterlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10 (IL-10) düzeyleri için alınacak kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj (Lobofuge 200-Heraeus sepatech Instruments, Germany) edilip, serumları ayrıldı. Sitokin analizleri yapılanaya kadar -80 °C ısıda derin dondurucuda (New Brunswick Scientific, -80 °C Ultra Low Freezer, U-57085, USA) saklandı. Serum sitokin düzeyleri ölçümü (Triturus-Grifols, İspanya) cihazında uygun ELISA kitleri kullanılarak yapıldı ve sonuçlar pg/mL olarak belirlendi. Serum CRP düzeyi CardioPhase hsCRP kiti kullanılarak (Dade-Behring BN II, Germany) cihazında nefelometrik yöntemle değerlendirildi. Serum albümin ve prealbümin düzeyleri Beckman coulter albümin ve prealbümin kitleri kullanılarak (Olympus Autoanalyzer Olympus Şirketi, Japonya) cihazında spektrofotometrik yöntem ile değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

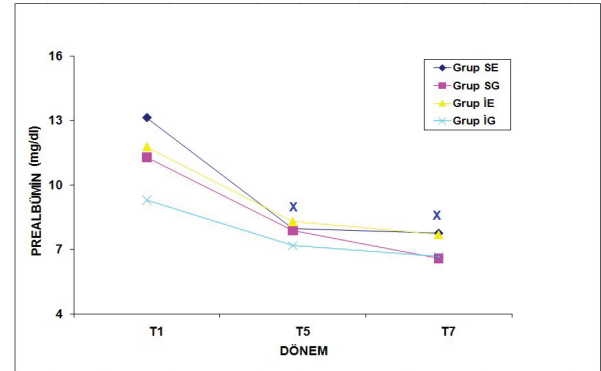
Elde edilen veriler SPSS (version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programında belirlendi. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve yüzde (%) olarak alındı. Gruplar arası karşılaştırmada varyans analizi Posthoc-Tukey HSD testi ile grup içi tekrarlanan ölçümlerde Wilcoxin testi kullanılarak değerlendirildi.  $P < 0,05$  değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza alınan hastalara ait demografik veriler Tablo 2'de gösterildi. Yaş, cins, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri

ve günlük kalori alım [GKA (kcal gün<sup>-1</sup>)] düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Olguların prealbümin düzeyleri değerlendirildiğinde tüm gruplarda T5 ve T7 dönemlerinde T1 dönemine göre azaldığı, gruplar arası karşılaştırmada aynı dönem içinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Bununla birlikte grup içi karşılaştırmada standart erken enteral nütrisyon grubunda T5 ve T7 dönemlerinde T1 dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ( $p < 0,05$ ) (Şekil 1). Olguların albümin düzeyleri incelendiğinde tüm dönemlerde gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Çalışmaya alınan olguların CRP düzeyleri incelendiğinde, tüm gruplarda T5 ve T7 dönemlerinde T1 dönemine göre arttığı gözlemlendi. Bu artışların glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu (İE) ile glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon (İG) grubunda, standart geç enteral nütrisyon (SG) grubuna göre tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı azalmış olduğu gözlemlendi. Buna karşın standart erken enteral nütrisyon (SE) grubuna göre farklı olmadığı



**Şekil 1.** Olguların prealbümin düzeyleri,  $p < 0,05$  T1 ile karşılaştırıldığında. Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubu

**Tablo 2. Olguların demografik verilerinin gruplara göre dağılımı (Ort  $\pm$  SS)**

|          | Yaş (yıl)         | Cins (E/K) | Boy (cm)          | Kilo (kg)         | VKI (kg/m <sup>2</sup> ) | GKA (kcal/gün)       |
|----------|-------------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|
| Grup SE  | 52,70 $\pm$ 10,26 | 4/6        | 168,93 $\pm$ 9,33 | 72,11 $\pm$ 13,36 | 25,58 $\pm$ 3,51         | 1843,33 $\pm$ 351,46 |
| Grup SG  | 50,90 $\pm$ 13,19 | 4/6        | 167,40 $\pm$ 9,54 | 70,23 $\pm$ 15,81 | 23,9 $\pm$ 3,69          | 1700 $\pm$ 353,05    |
| Grup İE  | 58,20 $\pm$ 2,74  | 4/6        | 166,72 $\pm$ 9,55 | 74,24 $\pm$ 10,36 | 24,60 $\pm$ 3,58         | 1680,27 $\pm$ 420,35 |
| Grup İG  | 53,30 $\pm$ 11,94 | 4/6        | 167,30 $\pm$ 9,53 | 72,11 $\pm$ 13,36 | 23,40 $\pm$ 3,74         | 1750,13 $\pm$ 350,82 |
| p değeri | $p > 0,05$        | $p > 0,05$ | $p > 0,05$        | $p > 0,05$        | $p > 0,05$               | $p > 0,05$           |

Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubu

görüldü. SE grubunda CRP düzeylerinin T1 dönemine göre T5 ve T7 dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı (p<0,05) diğer gruplarda grup içi değerlendirilmede belirgin bir fark gözlenmedi (Şekil 2).

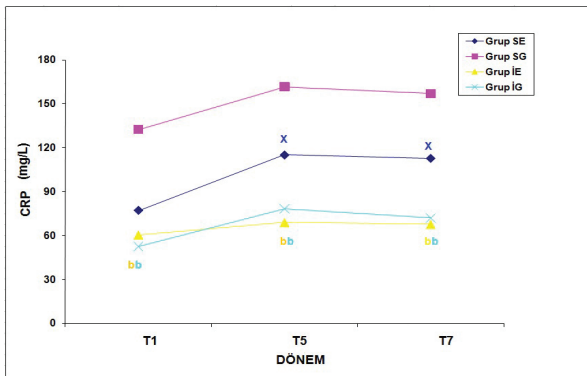
Olguların IL-6 düzeyleri bakımından, İE, SE ve İG gruplarının SG grubuna göre 5. ve 7. günlerde anlamlı düzeyde azalma gösterdiği saptandı (p<0,05). İE grubunda ayrıca, 7. günde İG ve SE gruplarından daha düşük IL-6 değerleri tespit edildi (p<0,05) (Şekil 3). Olguların IL-10 düzeyleri değerlendirildiğinde T1 döneminde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Glutaminden zengin İG grubunda IL-10 düzeylerinde, 5. ve 7. günlerde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu gözlemlendi (p<0,05) (Şekil 4).

**Tablo 3. Olguların albümin düzeyleri (Ort ± SS)**

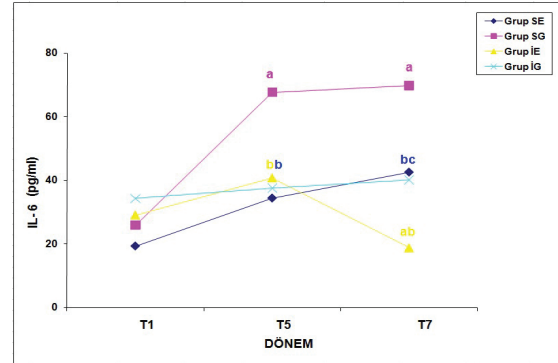
|          | Albümin (g/dL) |           |           |
|----------|----------------|-----------|-----------|
|          | T1             | T5        | T7 dönem  |
| Grup SE  | 3,28±0,60      | 2,41±0,53 | 2,59±0,69 |
| Grup SG  | 2,66±0,61      | 2,31±0,61 | 2,67±1,61 |
| Grup İE  | 3,24±0,61      | 2,80±0,56 | 2,45±0,52 |
| Grup İG  | 5,70±3,87      | 2,80±0,50 | 2,29±0,46 |
| p değeri | p>0,05         | p>0,05    | p>0,05    |

b, p<0,05 SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında. X, p<0,05 T1 ile karşılaştırıldığında

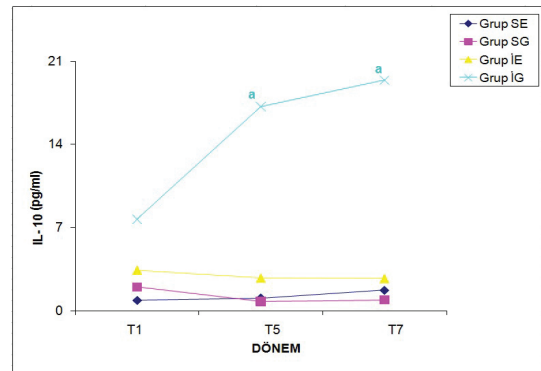
Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immüno-nütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immüno-nütrisyon grubu  
Ort: Ortalama, SS: standart sapma



**Şekil 2.** Olguların CRP düzeyleri, b, p<0,05 SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında, x, p<0,05 T1 ile karşılaştırıldığında. Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immüno-nütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immüno-nütrisyon grubu



**Şekil 3.** Olguların IL-6 düzeyleri, a, p<0,05 SE ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında, b, p<0,05 SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında, c, p<0,05 İE ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında. Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immüno-nütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immüno-nütrisyon grubu



**Şekil 4.** Olguların IL-10 düzeyleri, a, p<0,05 aynı dönem içinde SE, SG ve İE ile karşılaştırıldığında. Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immüno-nütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immüno-nütrisyon grubu

**Tablo 4. Olguların APACHE II skorları (Ort ± SS)**

|         | APACHE II  |                         |            |
|---------|------------|-------------------------|------------|
|         | T1         | T5                      | T7 dönem   |
| Grup SE | 22,70±3,80 | 28,10±4,84              | 27,30±7,07 |
| Grup SG | 23,20±3,26 | 21,80±4,66              | 24,30±5,72 |
| Grup İE | 23,90±6,77 | 23,50±5,32              | 23,20±4,98 |
| Grup İG | 26,20±5,16 | 28,38±6,73 <sup>b</sup> | 28,55±7,63 |

b, p<0,05 SG ile aynı dönem içinde karşılaştırıldığında

Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu, Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immüno-nütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immüno-nütrisyon grubu

**Tablo 5. Olguların mortalite oranları (%) (Ort ± SS)**

|         | Mortalite (%) |             |             |
|---------|---------------|-------------|-------------|
|         | T1            | T5          | T7 dönem    |
| Grup SE | 54,80±15,82   | 65,66±18,53 | 62,44±23,59 |
| Grup SG | 55,48±11,92   | 53,14±20,03 | 60,25±22,36 |
| Grup İE | 57,48±16,97   | 59,37±21,75 | 57,44±22,17 |
| Grup İG | 61,16±15,77   | 68,15±12,00 | 68,97±12,74 |

Grup SE: Standart erken enteral nütrisyon grubu, Grup SG: Standart geç enteral nütrisyon grubu,  
Grup İE: Glutaminden zengin erken enteral immünonütrisyon grubu, Grup İG: Glutaminden zengin geç enteral immünonütrisyon grubu

Olguların APACHE II skorlarının değerlendirilmesinde; İG grubunda, SG grubuna göre, 5. günde istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4). Hastaların mortalite oranlarının değerlendirilmesinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

## Tartışma

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastaları çok çeşitli tanılara ve prognozlarına sahiptir. Hastaların yaşları, yandaş morbiditeleri ve nütrisyon durumları da farklılık gösterir. Bununla birlikte hastalar sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) riski altında olup, geliştikten sonraki süreç de benzerdir. Geçmişte yoğun bakımda nütrisyon desteğinin temel hedefleri, stres yanıtı destek olunması, vücuttaki enerji depolarının korunması ve malnütrisyonun komplikasyonlarından kaçınmak olarak değerlendirilirdi. Günümüzde ise erken nütrisyon desteği ile SIRS gelişiminin engellenmesi, hastalığın şiddetinin azaltılması, immün yanıtın modülasyonu, komplikasyonların azaltılması ve sağkalımın artırılması konusunda bir tedavi yaklaşımı benimsenmektedir.

Yoğun bakım hastalarının nütrisyonları için Kanada ve Avustralya-Yeni Zelanda kaynaklı kılavuzlar mevcuttur (11,12). Bir diğeri de Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği'ne (ESPEN) aittir (13). Bu üç kılavuzun tümünde ortak olan nokta; majör barsak fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda nazogastrik tüp aracılığıyla ilk 24-48 saatte standart ürünler kullanılarak erken enteral nütrisyon başlanması, parenteral nütrisyona tercih edilmesini önermişlerdir. ESPEN'in yayınlanan yoğun bakımda enteral nütrisyon kılavuzunda, üç gün içinde tüm enerji gereksinimini oral yolla sağlanması beklenmeyen yoğun bakım hastalarında, enteral nütrisyon desteği uygulanmasını, yanık ve travma hastalarında glutamin desteği sağlanmasını ve erken enteral

nütrisyon için hemodinamik açıdan dengeli ve gastrointestinal sistemi fonksiyonel olan yoğun bakım hastalarında ilk 24 saatte nütrisyon desteğine başlanması önerilmiştir (13).

Marik ve ark. (4) tarafından 15 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, cerrahi veya travma sonrası, kafa travması, yanıklı veya tıbbi akut sorunları olan erişkin hastalarda erken enteral nütrisyonun etkisi değerlendirilmiştir. Erken enteral nütrisyon ile enfeksiyona bağlı komplikasyonlarda ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresinde belirgin azalma olduğunu gözlemişlerdir. Yakın zamanda, sarkopenik hastalarda erken enteral nütrisyonu araştıran bir çalışma gerçekleştirilmiştir (14). Erken enteral nütrisyon başlanan sarkopenik hastalarda, hastane içi mortalitenin azaldığını saptamışlardır ve bu hasta grubunda erken enteral nütrisyonun faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (14). Tian ve ark., (15) yakın zamanlı bir meta-analiz de yoğun bakım hastalarının sağkalım sonuçlarını etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Randomize kontrollü çalışmaların taranması sonucunda, erken enteral nütrisyonla azalmış pnömonik komplikasyonlar rapor etmişlerdir. Akut pankreatitli hastalarda erken nütrisyonun etkilerini araştıran bir meta-analiz 10 çalışmayı araştırmıştır ve bunun sonucu olarak multi-organ yetmezliği, sistemik enfeksiyonlar ve septik komplikasyonların görülme oranlarında azalma saptamışlardır (16). Yakın zamanlı yapılan yumuşak doku enfeksiyonları mevcut olan kritik hastalarda yapılan ve 82 hastayı kapsayan bir çalışmada, erken enteral nütrisyon uygulanan hastalarda azalmış hastane içi enfeksiyon oranları, azalmış ventilatörde kalma gün sayısı ve azalmış hastane yatış süreleri saptanmıştır (17).

Koltka ve ark. (18) major ortopedik cerrahi uygulanacak ve oral beslenebilen hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların yarısında oral beslenmeye standart enteral nütrisyon ürünü ilave edilmiş ve perioperatif dönemde biyokimyasal veriler değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda 5. ve 10. günde albümin düzeyleri başlangıca göre anlamlı derecede azalmıştır. Prealbümin ve transferrin düzeyleri ise 5. günde tüm hastalarda belirgin derecede azalmış olup, 10. günde bu azalmanın ek nütrisyonel destek alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda 1-2 haftalık kısa süreli izlemlerde yarı ömrü kısa olan prealbüminin nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde iyi bir gösterge olduğu kanaatine varılmıştır (18). Çalışmamızda, benzer şekilde, prealbümin değerlerinin tüm gruplarda 1. güne göre 5. ve 7. günlerde azalma eğiliminde olduğu, bu azalmanın SE grubunda daha

anlamli olduğu görüldü. Albümin düzeyleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmadı. İmmünonütrisyona ve erken enteral nütrisyona uygulaması ile prealbümin ve albümin değerlerinde belirgin bir iyileşme görülmemesine rağmen Kyle ve ark. (19) çalışması ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da nütrisyona durumu değerlendirilmedi prealbüminin daha etkili bir gösterge olduğu kanaatine varıldı.

Standart enteral nütrisyona uygulanan 183 olguda yapılan bir çalışmada; enteral nütrisyona ilk 5 günde enerji ve protein ihtiyacına yanıtı ve bu yanıtın serum albümin, prealbümin, IGF-1 ve CRP ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalara göre daha fazla enerji ve protein ihtiyacı duyduğu, düşük protein verilmesiyle albümin, prealbümin, IGF-1 azalması ve CRP düzeylerinin artışı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (19). CRP düzeyleri incelendiğinde, bizim çalışmamızda, bu sonuçlara benzer şekilde, glutamin ve protein içeriği fazla olan immünonütrisyona gruplarında, nütrisyona erken veya geç başlanmasından bağımsız olarak, anlamli azalma gözlemlendi.

Coeffier ve ark. (20), sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları enteral glutamin ile nütrisyonda, duodenal biopsi örneklemelerinden IL-8, IL-6, PGE<sub>2</sub>, COX-2 ve iNOS mRNA düzeyleri değerlendirilmiştir. Glutamin ile IL-8 ve IL-6 *in vitro* üretimi, IL-8 mRNA düzeylerinin anlamli olarak azaldığı görülmüştür. Nitritler ve PGE<sub>2</sub> konsantrasyon düzeylerinde önemli bir etki gözlenmemiştir. Glutaminin, intestinal enflamatuvar modelde pro-enflamatuvar sitokin üretimi üzerine spesifik inhibitör etkileri olduğunu saptamışlardır (20). Çalışmamızda, benzer şekilde, IL-6 değerlendirildiğinde, İE, SE ve İG gruplarının, SG grubuna göre 5. ve 7. günlerde daha düşük düzeyler gösterdiği saptandı. İE grubunda ayrıca, 7. günde İG ve SE gruplarından daha düşük IL-6 değerleri tespit edildi. Ayrıca bizim çalışmamızda hastalar mekanik ventilatöre bağı olduğu için stres faktörlerinin daha şiddetli olduğu düşünülürken 24 saat içinde nütrisyona başlanması, geç gruba göre IL-6 değerlerindeki azalmanın daha önemli sonuçlar verdiğini düşündürmektedir.

23 akut servikal spinal kord travmalı hastada prospektif randomize yapılan bir çalışmada, standart erken ve geç enteral nütrisyona, etkileri değerlendirilmiştir (21). Erken grupta, travma sonrası 72 saat sonra nütrisyona başlanırken, geç grupta 120 saatten daha sonra başlanmıştır. Her iki grupta da septik komplikasyonlar, enfeksiyon insidansı, nütrisyona durumu, nütrisyona tolerans, ventilatöre bağı kaldığı süre ve

hastanede kalış süresi açısından fark saptanmamıştır (21). Houdijk ve ark., (22) randomize çift kör 72 travma hastasında glutamin destekli enteral nütrisyona uygulamışlardır. Metabolik fonksiyonlarda iyileşme ve düşük enfeksiyöz morbidite bildirilmiştir. Glutamin destekli grupta, bakteriyemi hastaların %7'sinde görülmemesine karşı, kontrol grubunda hastaların %42'sinde görülmüştür ve aynı zamanda glutamin grubunda sepsis gelişme oranı da azalmıştır (22).

Chen ve ark. (23), major cerrahi geçiren gastrik karsinomlu 40 hastaya standart ve immünonütrisyona formüllü enteral nütrisyona uygulamış ve postoperatif immün, nütrisyona parametreleri değerlendirilmiştir. Plazma albümin, prealbümin ve transferin düzeyleri ve immün parametreler 0., 1., 5. ve 9. günlerde değerlendirilmiştir. Preoperatif iki grup arasında protein ve immün parametreler açısından fark görülmemiştir. Prealbümin ve transferin serum düzeyleri 9. günde immünonütrisyona grubunda, standart gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bununla beraber 9. günde immünonütrisyona grubunda, immün parametrelerinin daha yüksek saptanmasına rağmen; IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri önemli oranda düşük olarak saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda onlarınkinden farklı olarak prealbümin değerlerini 5. ve 7. günde azalmış olarak saptandı. Çalışmamız 7. günden sonra değerlendirilmediği için bu fark gözlenmiş olabilir. Bunun yanı sıra çalışmaya alınan olguların ventilatöre bağı ve APACHE II skorları yüksek olmasının, erken dönemdeki farklı immün yanıtların gözlenmesine neden olmuş olabileceğini düşündük.

Slotwinski ve ark., (24) yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada, pankreatiko-duodenektomi operasyonu sonrası malnütrisyona hastalarda İE uygulamasının pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Preoperatif IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10 ve IL-1ra, immünonütrisyona alan grupta, TNF- $\alpha$  ve IL-6 standart nütrisyona grubunda önemli düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Postoperatif dönemde IL-6 (10 ve 14. gün), IL-8 (1-14 günler), IL-10 (3. ve 10 gün) ve IL-1ra (7-14 günler) İE grubunda artmış olarak saptanmıştır. Post-operatif IL-1 $\beta$  (7. ve 14. günler) ve TNF- $\alpha$  (3. ve 7. günler) değerlerinde standart nütrisyona grubunda anlamli oranda artma bulunmuştur (24). Total lenfosit sayısı immünonütrisyona grupta artmış olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde IL-10 düzeylerinde, immünonütrisyona gruplarında genel olarak artış gözlenirken, İG grubunda, 5. ve 7. günlerde diğer gruplara göre daha fazla artış saptandı. Glutamin zengin immünonütrisyona uygulaması ile enfeksiyonun sınırlandırılabilirliği düşünülür. SIRS'nin dinamik sürecinde

glutaminden zengin erken enteral nütrisyon uygulamasının, IL-6 düzeylerinde azalma ile birlikte IL-10 düzeylerinde artma gözlenmesinin enfeksiyon üzerine iyileştirici etkisinin olduğu düşünüldü. İmmünonütrisyonun yanı sıra 24 saat içinde nütrisyonu başlanmasının etkileşimi ile bu etkinin güçlendiği kanaatine varıldı.

Yapılan bir çalışmada, APACHE II skoru  $\geq 11$  olan 50 yoğun bakım hastasında glutamin destekli enteral nütrisyon uygulanmış ve yoğun bakım ünitesi kalış süresinde azalma, sağ kalan hastalarda daha düşük hastane maliyeti bildirilmiştir; buna karşın gruplar arası mortalite de fark görülmemiştir (25). Çalışmamızda benzer şekilde gruplar arası kıyaslamalarda mortalite açısından farklılık gözlenmedi. YBÜ'ye kabulden itibaren APACHE II skorlarının  $>20$  olması nedeniyle, CRP düzeylerinde erken nütrisyon ile belirgin azalma elde etmemize rağmen mortalite üzerine olumlu bir etki gözlenmedi. Hastaların APACHE II skorlarının değerlendirilmesinde; İG grubunda, SG grubuna göre, 5. günde istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı. Hastaların yoğun bakıma kabullerinden itibaren APACHE II  $>20$  iken bu değer İG grubunda en yüksek APACHE II  $>26$  olarak değerlendirilmiştir. Yüz seksen beş travmaya bağlı yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada, glutamin destekli enteral nütrisyon uygulamasının mortaliteye etkisi araştırılmıştır. Standart nütrisyon, standart nütrisyonu glutamin desteği yapılan grup ve immün modüle edilmiş nütrisyonu glutamin desteği yapılan gruplar araştırılmıştır ve gruplar arasında mortalitede farklılık görülmemiştir (26). Conejero ve ark., (27) SIRS gelişmiş 84 yoğun bakım hastasında, glutaminden zengin enteral nütrisyonun enfeksiyöz morbidite ve barsak permeabilitesi üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Glutamin alan grupta (%14), kontrol grubuna (%33) göre nozokomiyal pnömoninin daha az görüldüğünü belirtmişlerdir. Her iki grupta da diğer enfeksiyonlar, mortalite, yoğun bakımda kalış süresi, barsak geçirgenliğini değerlendirmekte kullanılan laktuloz-mannitol testi açısından bir fark gözlenmemiştir (27). 525 kritik hastada yapılan kontrollü randomize meta-analiz çalışmasında standart erken enteral nütrisyon uygulaması ile pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve mortalitede belirgin oranda azalma gözlemlenmişlerdir (28).

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın zayıf tarafı, hasta sayısının az olması ve spesifik hasta grubunda çalışılmamasıdır. Daha fazla sayıda spesifik yoğun bakım hasta grupları ile yapılacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

### Sonuç

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatöre bağlı hastalarda, enteral immünonütrisyon uygulamasının özellikle ilk 24 saat içinde başlanmasının yanı sıra, geç başlanmasının dahi mortalite üzerine belirgin etkisinin tespit edilmemesine rağmen anti-enflamatuvar etki gösterdiği kanaatine varıldı. Yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda, immünonütrisyonlu veya standart enteral nütrisyon rejimlerinin hastaların tolere edebildiği sürece mümkün olan en kısa zamanda başlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Değerlendirme Komisyonlu Başkanlığı'ndan Etik Kurul onayı alınmıştır (12/02/11/2010).

**Hasta Onayı:** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde, bilgilendirilmiş yazılı onam formları tüm hastalar için doldurulmuştur.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.Ç., Konsept: F.Ç., M.K.B., Dizayn: F.Ç., İ.E., M.K.B., Veri Toplama veya İşleme: İ.E., F.Ç., Analiz veya Yorumlama: F.Ç., İ.E., Literatür Arama: İ.E., F.Ç., Yazan: F.Ç., İ.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri ile desteklenmiştir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Teşekkür

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalından Prof. Dr. Mustafa Kemal Bayar'a çalışmanın oluşturulmasında verdiği destekten dolayı çok teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Von Ruecker A, Schmidt-Wolf IG. Strategies to evaluate metabolic stress and catabolism by means of immunological variables. *Clin Nutr* 2000;19:147-56.
2. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000;59:553-63.
3. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001;60:389-97.
4. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001;29:2264-70.
5. Alpers DH. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:679-83.
6. Deitch EA, Winterton J, Li M, et al. The gut as a portal of entry for bacteremia. Role of protein malnutrition. *Ann Surg* 1987;205:681-92.
7. Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit Care Med* 2003;31:598-607.
8. Stonden J, Bihari D. Immunonutrition: an update. *Curr Opin Crit Care* 2000;3:149-57.
9. Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:128-32.
10. Griffiths RD. Specialized nutrition support in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:249-59.
11. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
12. Doig GS, Simpson F. The Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Evidence-based guidelines for nutritional support of the critically ill: results of a binational guideline development conference. Carlton: Australian and New Zealand Intensive Care Society; 2005. ([www.nutritioncare.org/WorkArea](http://www.nutritioncare.org/WorkArea))
13. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210-23.
14. Koga Y, Fujita M, Yagi T, et al. Early enteral nutrition is associated with reduced in-hospital mortality from sepsis in patients with sarcopenia. *J Crit Care* 2018;47:153-8.
15. Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ, et al. Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of ICU Admission: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med* 2018;46:1049-56.
16. Song J, Zhong Y, Lu X, et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11871.
17. Haac B, Henry S, Diaz J, et al. Early Enteral Nutrition Is Associated with Reduced Morbidity in Critically Ill Soft Tissue Patients. *Am Surg* 2018;84:1003-9.
18. Koltka EN, Çelik M, Öztekin F, Sağiroğlu AE, Ömür D. Major ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda ek besleme desteğinin etkileri. *Klinik Gelişim Dergisi* 2006;19:26-30.
19. Kyle UG, Genton L, Heidegger CP, et al. Hospitalized mechanically ventilated patients are at higher risk of enteral underfeeding than non-ventilated patients. *Clin Nutr* 2006;25:727-35.
20. Coeffier M, Marion R, Leplingard A, et al. Glutamine decreases interleukin-8 and interleukin-6 but not nitric oxide and prostaglandins e (2) production by human gut in-vitro. *Cytokine* 2002;18:92-7.
21. Marcel F, Noonan VK, Bélanger L, et al. Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;29:175-80.
22. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998;352:772-6.
23. Chen DW, Wei Fei Z, Zhang YC, et al. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian J Surg* 2005;28:121-4.
24. Slotwinski R, Olszewski WL, Slotkowski M, et al. Can the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) be a marker of anti-inflammatory response to enteral immunonutrition in malnourished patients after pancreaticoduodenectomy? *JOP* 2007;8:759-69.
25. Jones C, Palmer TE, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999;15:108-15.
26. Schulman AS, Willcutts KF, Claridge JA, et al. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit Care Med* 2005;33:2501-6.
27. Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002;18:716-21.
28. Doig GS, Simpson F, Swetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:2130-8.